

# **TRABAJO FIN DE MASTER:**

## ***EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON CIANOCOBALAMINA ORAL PARA CORREGIR DÉFICIT DE VITAMINA B12, EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CROHN.***

ALUMNO: ALBERTO MIR SUBÍAS.

DIRECTOR: SANTIAGO GARCÍA LOPEZ

SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO; HOSPITAL  
UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y  
DERMATOLOGÍA.

AGOSTO 2012.

# INTRODUCCIÓN

## **Vitamina B12 descripción de la molécula y reacciones bioquímicas.**

Vitamina B12 o cobalamina (Cbl). Contiene una molécula orgánica compleja (sistema anular de corrina o anillo tetrapirrólico) al que se une un átomo de cobalto. A su vez, a este último pueden unirse diferentes grupos químicos dando lugar a las distintas formas de Cbl (metil-; hidroxil-; cianida-; 5-deoxiadenosil-). La adenosilcobalamina, en el interior de la mitocondria, interviene como coenzima en la oxidación de ácidos grasos, en el paso de metilmalonilCoA a succinilCoA. En el déficit de Cbl esta reacción se enlentece y, como consecuencia, aumentan los niveles de ácido metilmalónico (AMM) en sangre y orina. La metilcobalamina, en el citoplasma, interviene como coenzima de la metionina sintetasa en la síntesis de metionina a partir de homocisteína. En el déficit de Cbl aumentarán los niveles de homocisteína plasmática. Esta reacción se encuentra acoplada al metabolismo del folato, que se verá alterado y cuya consecuencia final será la alteración de la síntesis de ADN(1)

## **Nutrición, absorción, transporte de Cbl y eliminación.**

La vitamina B12 procede de alimentos de origen animal: vísceras (sobre todo hígado), carnes, productos lácteos y huevos. Una dieta convencional aporta de 0,5 a 1,5 mg de B12, la dosis mínima recomendada es de 0,2 mg(2). Llega al estómago unida a las proteínas de la dieta de las que se separa por la acción del ácido clorhídrico (HCl) y pepsina. La Cbl libre se une con gran afinidad a proteínas segregadas en el estómago y glándulas salivares conocidas como proteínas R. A este nivel, las células parietales oxínticas han segregado factor intrínseco (FI), pero no se va a unir a la Cbl porque tiene menos afinidad que las proteínas R. Cuando el complejo Cbl-proteína R llega al duodeno sufre proteólisis por enzimas pancreáticas, quedando de nuevo libre la Cbl que se une ahora, en medio más básico que el gástrico, al FI. Este nuevo complejo Cbl-FI viaja hasta el íleon terminal, donde los enterocitos presentan receptores para el FI, conocidos como cubilina. Por tanto, mediante el FI la Cbl penetra al interior de las células por un proceso de endocitosis, en condiciones fisiológicas este es la forma más eficiente que tiene el organismo de absorción de Cbl. Cuando las concentraciones de Cbl en la luz intestinal son muy elevadas puede penetrar por difusión pasiva, sin necesidad de FI, una cantidad aproximada del 1%, este mecanismo habitualmente no es el más eficaz para la absorción de Cbl oral, pero en condiciones patológicas por error en uno de los elementos de la cadena de absorción, puede ser el mecanismo principal de absorción de Cbl. Desde el enterocito la Cbl pasa a la sangre portal donde se detecta el pico máximo a las 8 horas de la ingesta. La Cbl no se encuentra libre en el plasma sino que circula unida a proteínas denominadas transcobalaminas (TC). Se conocen tres tipos de TC; la TCI se ha encontrado en los gránulos de los neutrófilos; une el 75% de la Cbl plasmática, pero esta fracción de Cbl no pasa a los tejidos, por lo que no es funcional. La TCIII también se encuentra en los granulocitos y no se conoce claramente su función. La importancia de estas transcobalaminas radica en que sus niveles aumentan en los síndromes mieloproliferativos y pueden dar valores falsamente aumentados de la B12 sérica. El 10%-30% de la Cbl circula unida a la TCII, siendo ésta la

fracción activa. La Cbl pasa a los tejidos gracias a los receptores para TCII que presentan las células y lo hace por endocitosis.

La eliminación de la Clb como en el resto de vitaminas hidrosolubles a través de la orina, sin necesidad de metabolización previa a la eliminación.

### **Clínica secundaria al déficit de Clb.**

Como hemos visto anteriormente (ver reacciones químicas), la función principal de la enzima es como cofactor y coenzima de varias reacciones bioquímicas, interviniendo principalmente en la síntesis de DNA y en el mantenimiento de la mielina, por lo tanto la clínica principal de su carencia, se producirá en zonas de alta replicación (como la médula ósea) y en el sistema nervioso(3)

Los principales síndromes y síntomas en los que se traduce su clínica son los siguientes (4):

1. *Anemia megaloblástica*: Debido a que participa en la síntesis, se afectan los tejidos con alto índice de replicación. Las manifestaciones hematológicas engloban citopenias en todas las series hematopoyéticas aunque la anemia macrocítica es la más característica. El epitelio de la lengua se afecta con frecuencia con glositis, depapilación y ocasionalmente ulceraciones. A nivel del epitelio gastrointestinal puede producirse diarrea y malabsorción que favorece la perpetuación del déficit vitamínico.
2. *Alteraciones neurológicas*: Se ha descrito neuropatía periférica tanto en el déficit de Clb como de folato. El cuadro de degeneración combinada subaguda se ha asociado clásicamente al déficit de Clb. Consiste en una afectación progresiva de la mielina a nivel de los cordones posteriores y laterales. Clínicamente, en estadios iniciales, cursa con parestesias y pérdida de sensibilidad posicional y vibratoria. Posteriormente pueden aparecer ataxia sensorial con Romberg positivo, debilidad en los miembros, espasticidad y reflejo cutáneo plantar extensor. También pueden afectarse pares craneales, con alteraciones en el gusto, olfato, agudeza visual y neuritis óptica.
3. *Alteraciones Psiquiátricas*: Se han descrito distintos síntomas neuropsiquiátricos que van desde defectos moderados de la personalidad y pérdida de memoria hasta psicosis franca (5).
4. *Hiperhomocisteinemia y riesgo vascular*: Cada vez es mayor la evidencia de que los niveles séricos elevados de homocisteína constituyen un factor de riesgo de enfermedad vascular (6).
5. *Folato, Clb y predisposición neoplásica*: Hay datos epidemiológicos a favor de que el déficit de folato sin ser carcinogénico, aumenta la frecuencia de determinadas neoplasias, sobre todo displasia cervical y cáncer colorrectal. La anemia perniciosa es una condición que aumenta 3 veces el riesgo de padecer carcinoma gástrico y 13 veces el riesgo de desarrollar tumores carcinoides. La prevalencia de carcinoma gástrico en pacientes con anemia perniciosa se sitúa en el 1%-3%(7).

### **Determinación de Clb y sus metabolitos (8-10).**

Determinación sérica de vitamina Clb y ácido fólico se realiza por técnica de radio inmunoanálisis, basada en la unión competitiva antígeno-anticuerpo. Aunque los niveles séricos descendidos de Clb confirman el déficit, pueden existir estados deficitarios de Clb, con niveles séricos normales, como en los síndromes mieloproliferativos (sobre todo LMC), hepatopatías, errores congénitos del metabolismo de la Cbl y tras exposición al óxido nítrico.

Los niveles séricos de homocisteína y AMM son muy sensibles al estado de Clb y folato. Aproximadamente el 96% de los casos de déficit de Clb y el 91% de los casos de déficit de folato cursan con hiperhomocisteinemia, aunque la especificidad es baja, pues también aumenta en el alcoholismo, el déficit de piridoxina, la homocisteinuria y en la insuficiencia renal. La concentración plasmática de AMM aumenta en el déficit funcional de B12 de forma temprana, con frecuencia antes de que descienda la B12 plasmática, pudiendo ser un marcador específico y precoz. Aunque, el AMM también aumenta en la insuficiencia renal y en situaciones de hipovolemia. La determinación de estos metabolitos es en todo caso recomendable, pero sobre todo de gran ayuda cuando existe duda diagnóstica, con niveles séricos de vitaminas en el límite de la normalidad y en casos de presentaciones clínicas atípicas. Sin embargo, su uso no se ha generalizado por el momento, quizá por considerarse técnicas sofisticadas reservadas para la investigación.

### **Déficit de cobalamina y Enfermedad de Crohn.**

La alteración causal puede encontrarse a cualquier nivel del complejo proceso de nutrición, digestión, absorción, transporte plasmático y transporte intracelular a los que está sometida la Cbl (Tabla 1).

<b>TABLA 1</b>	
<b>Causas en el déficit de cobalamina</b>	
<b>NUTRICIONAL</b>	Aporte insuficiente; Vegetarianos estrictos
<b>ALTERACIONES GÁSTRICAS</b>	Gastritis atrófica Hipoclorhidria; edad avanzada y/o uso de Antiácidos
<b>DEFICIT DE FI</b>	Anemia perniciosa Gastrectomía
<b>ALTERACIONES A NIVEL INTESTINAL</b>	Insuficiencia pancreática exocrina. Alteraciones en la flora bacteriana. Resecciones quirúrgicas de ileón. Ileitis (inflamatoria/infecciosa)
<b>ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE</b>	Déficit congénito de TCII
<b>ALTERACIONES EN EL METABOLISMO</b>	Alteraciones enzimáticas (Congénitas o adquiridas; raras).

La enfermedad de Crohn (EC) se incluye dentro de la denominada “enfermedad inflamatoria intestinal” (EII). Esta EII comprende dos entidades fundamentales, la EC y la colitis ulcerosa y ambas son trastornos crónicos de origen desconocido, asociados a una alteración en la

respuesta inmune, que supone una afectación inflamatoria del tubo digestivo. La EC produce una inflamación transmural que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, de forma segmentaria. La localización más frecuente es el íleon terminal y los síntomas fundamentales son la diarrea y el dolor abdominal. La clasificación de Montreal (Tabla 2) permite dividir los pacientes con EC según su extensión y comportamiento, teniendo en cuenta la edad en el momento del diagnóstico, la localización de las lesiones y el patrón evolutivo(11).

<b>TABLA 2</b>	
<b>Clasificación de Montreal de la EC</b>	
<b>EDAD (A)</b>	A1 menor de 16 años A2 Entre 16 y 40 años A3 Mayor de 40 años
<b>LOCALIZACIÓN (L)</b>	L1 Ileón terminal L2 Colon L3 Ileocólica L4 Tracto Digestivo alto
<b>PATRÓN CLÍNICO (B)</b>	B1 Inflamatorio B2 Estenosante B3 Fistulizante
<b>ENFERMEDAD PERIANAL</b>	p

El déficit de Clb en la EC es especialmente frecuente, bien por afectación inflamatoria de la mucosa ileal, bien consecuencia de resección quirúrgica de parte del ileón. Por ello, muchos pacientes requerirán tratamiento y podrían beneficiarse de la terapia oral, si fuera eficaz para suplir esta carencia (12-14). El tratamiento del déficit de vitamina Clb se lleva a cabo con suplementos de Clb clásicamente por vía intramuscular (15). Sin embargo, como hemos comentado, existe una vía de absorción Clb libre, a través de la difusión pasiva, vía descrita hace más de 50 años (16, 17). Además, el uso de Clb oral ha demostrado firmemente (a través de ensayos controlados) su utilidad en patologías como la anemia perniciosa y gastritis atrófica, en las cuales la absorción de Clb vía oral está alterada (17-19). Por todo ello (base teórica, evidencias obtenidas en otras enfermedades), el uso de la vía oral para suplementar el déficit de Clb en la EC parece razonable. En nuestro grupo, en nuestra práctica clínica venimos utilizándola hace años.

## OBJETIVO

Analizar la eficacia del tratamiento con Clb oral para corregir el déficit de Clb en pacientes con EC, tanto en el tratamiento agudo del déficit como en el mantenimiento.

## HIPOTESIS

Se trata de demostrar que el aporte oral de Clb, es los pacientes con déficit de Clb y EC, puede ser una alternativa eficaz, tanto en el déficit inicial como en el mantenimiento.

# MATERIAL Y MÉTODOS.

## **Pacientes y terapia.**

Se trata de un análisis retrospectivo , observacional y descriptivo de los pacientes con EC, que han recibido Clb oral como tratamiento para su déficit y para el mantenimiento. Se analiza la eficacia del “tratamiento agudo” (normalizar los niveles) y del tratamiento de mantenimiento (mantener dichos niveles normales). Se incluyen los pacientes tratados en nuestra unidad de EII desde junio de 2001 hasta junio 2012.

Se define EC de acuerdo a los criterios habituales (Lennard-Jones). Las variables propias de la enfermedad se analizan de forma habitual, conforme a la clasificación de Montreal (Tabla 2). Hemos evaluado además específicamente otras variables, como el antecedente de cirugía y el tabaquismo.

Se define déficit de Clb como niveles en sangre por debajo o iguales a 200 pg/ml (picogramos mililitro), medidos mediante radioinmunoanálisis (valores normales en nuestro laboratorio 200-900 pg/ml). En ningún caso la deficiencia de Clb fue sintomática, si no que fue detectada en análisis rutinarios, dentro del protocolo habitual en nuestra unidad que incluye medición de niveles séricos de Clb al menos una vez al año en los pacientes con EC.

El tratamiento con Clb oral se ha realizado con uno de los dos preparados de complejo B comercializados en España que contienen las dosis más altas de Clb: Benexol© (1mg de cianocobalamina, 250mg de clorhidrato de piridoxina y 250mg clorhidrato de tiamina), o Hidroxil© (Hidroxocobalamina 0,5 mg, clorhidrato de piridoxona 250mg, clorhidrato de tiamina 250mg).

Excepcionalmente, en 3 pacientes, se utilizó Optovite© oral (1mg de cianocobalamina), preparados en ampollas para vía intramuscular (IM) e intravascular (IV). Es el único preparado que continen Clb no asociada a otras vitaminas del complejo B y la única forma financiada por la sistema público de salud (explicado de forma más detallada en discusión).

## **Análisis de eficacia**

La eficacia del tratamiento oral para revertir el déficit (“tratamiento agudo”) se expresa como el porcentaje de pacientes con déficit que normaliza los niveles de Clb, tras un mínimo de 3 meses (una media de 4,79 meses). De la misma forma, la eficacia del tratamiento oral como mantenimiento se expresa como el porcentaje de pacientes que mantiene niveles normales de Clb con suplementos orales, en los últimos controles hasta junio de 2012. Han sido recogidos y analizados otros parámetros relacionados como hemoglobina, volumen corpuscular medio y niveles de ácido fólico.

## **Bioética**

El estudio fue realizado según los principios de la declaración de Helsinki de los estudios realizados con seres humanos. Se obtuvo el consentimiento oral del paciente.

# RESULTADOS

## Descripción de los pacientes incluidos. (Ver Tabla 3 y 4).

Incluimos en el análisis 32 pacientes. Nueve de ellos tenían anemia al inicio del tratamiento (28,12%), microcítica en 3 de ellos y normocítica en el resto (ningún paciente presentaba anemia macrocítica, definida como un VCM mayor de 99). La edad media de los pacientes, a Junio de 2012, es de 45,69 años (rango 24- 67). Respecto al género, 17 son mujeres y 15 varones. De ellos, 8 son fumadores activos un 25%. La media en la edad del diagnóstico de la EC es de 32,64 años (rango 11-56), siendo más frecuente el diagnostico en Montreal A2 (20 pacientes).

Con respecto a la localización de la enfermedad, el ileón está afectado en 29 pacientes (90,62%) siendo lo más frecuente la afectación ileocólica (Montreal L3), en un total de 20 enfermos (62,5%).

Un total de 21 pacientes fueron sometidos a cirugía, de los cuales 10 (un 31,25% del total), se les realizó una resección ileal, bien sea única (2 pacientes) o acompañada de parte del colon derecho (8 pacientes). Siete pacientes fueron operados con resección de colon manteniendo ileón. Cuatro de los pacientes fueron intervenidos por otras causas no atribuidas a su EC.

Tabla 3	Total
Tamaño población estudiada	32
Sexo	
Hombres	15
Mujeres	17
Edad promedio	45,69
Clasificación de Montreal	
A1	2
A2	20
A3	10
L1	9
L2	2
L3	20
L4	1
B1	14
B2	8
Resto	10
Fumadores	
No	11
Sí	8

\*Edad promedio: Media aritmética de las edades de los pacientes

<b>Tabla 4</b>	<b>Total</b>
<b>Cirugía</b>	
Resección ileal	8
Junto resección colon derecho	
Resección ileal	2
Resección colón	7
Otra cirugías	4
<b>Anemia (Hb≤12, en mujeres y Hb≤13 en hombres)</b>	<b>9</b>
Microcítica (VCM≤80)	3
Normocítica (VCM entre 99 y 80)	6
Macrocítica (VCM≥99)	0

\*VCM: volumen corpuscular medio. Hb: Hemoglobina.

#### **Eficacia de la terapia con Clb oral.**

De los 32 pacientes tratados con Clb oral, 30 la iniciaron por déficit. Dos presentaban niveles normales, ya que habían estado posteriormente bajo tratamiento con Clb intramuscular (Optovite®), se les cambió la pauta a vía oral para el mantenimiento. Por lo tanto, para el análisis de eficacia, desde Junio de 2008, incluimos 30 pacientes que iniciaron el tratamiento para el déficit agudo. Otros 2 iniciaron el tratamiento oral con objetivo del mantenimiento de los niveles de Clb en rango normal.

#### **a) Tratamiento agudo del déficit de Clb (Ver gráfico 1 y 3)**

Los niveles basales de Clb en los 30 pacientes tratados para revertir el déficit oscilaron entre 46 y 200 pg/ml (rango), con una media aritmética de 157,10, calculamos la desviación estándar (DS) de  $\pm 35,93$  y una mediana de 164,5. Se inició tratamiento con Clb oral a dosis altas (al menos 1mg/día) con una duración media previa al primer control de 4,79 meses, se alcanzaron niveles séricos normales de Clb en 28 de los 30 pacientes (93,3%), con una media aritmética de 425,09, una desviación estándar de  $\pm 254,73$  (rango 177- 1369) y una mediana de 374 con respecto a los niveles de Clb.

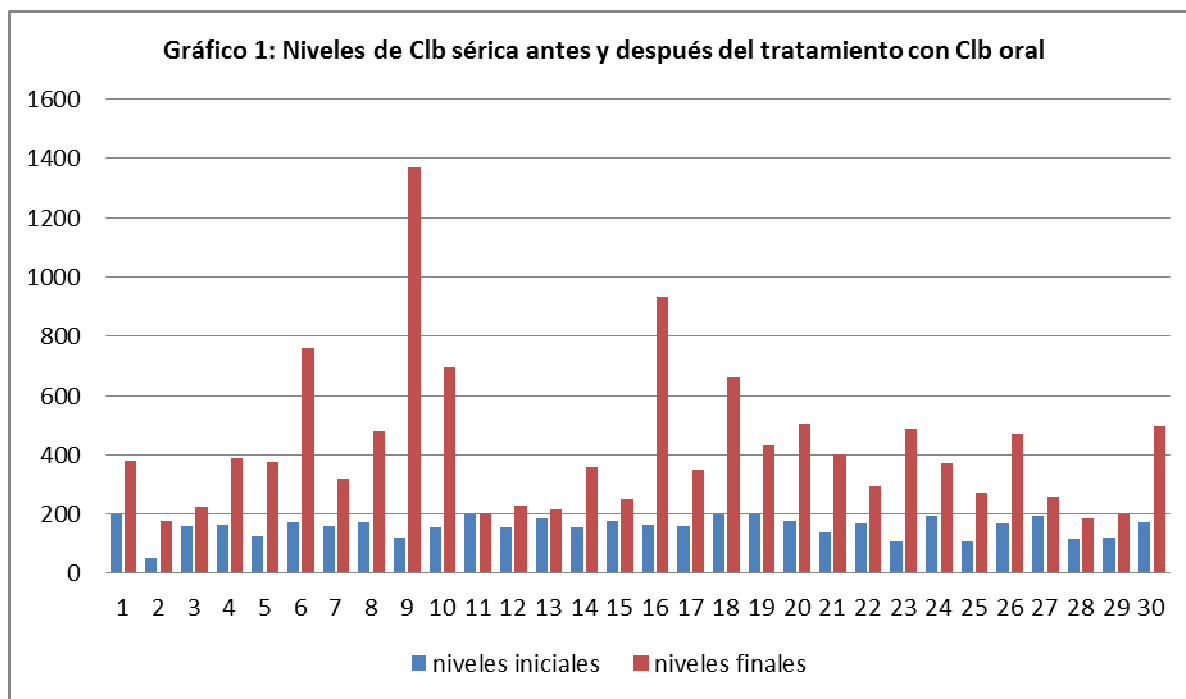
Los únicos 2 pacientes (6,6%) en los que el tratamiento oral no normalizó los niveles séricos ambos habían sido operados (con resección ileal incluida) y uno de los dos estaba recogida en la historia la mala adherencia al tratamiento.

La dosis empleada en el tratamiento agudo fue: En 23 de los pacientes de 1mg diario de Clb en forma de Benexol® oral.

En otros 4 se realizó una terapia intensiva durante un mes; en dos de estos 4, se administró 4mg al día en forma de dos comprimidos de Benexol® oral cada 12 horas y en los otros dos, 3mg al día en forma de Benexol® un comprimido cada 8 horas, tras el primer mes pasaron al grupo de 1mg diario en forma de Benexol® oral 1 comprimido cada 24 horas.

En 3 de los pacientes, se aportó receta médica para tratamiento con 1mg de Clb cada 24 horas en forma de Optovite® oral. (Se comentará en la discusión).





#### **b) Eficacia del tratamiento de mantenimiento (Gráfico 2 y 4).**

Hemos seguido a los 33 pacientes hasta Junio de 2012, de estos 33, 30 iniciaron el tratamiento inicial con niveles inferiores o iguales a 200 pg/ml de estos, 28 han alcanzado niveles normales de Clb sérica, tras seguir el tratamiento agudo de Clb oral (ver apartado “a”, de la eficacia del tratamiento oral).

Para calcular los datos de la eficacia en el mantenimiento del tratamiento con Clb oral, se han incluido los dos pacientes previamente tratados con Optovite® IM, junto con los 28 que alcanzaron niveles terapéuticos tras el tratamiento agudo y se han excluido los 2 pacientes que no alcanzaron rangos normales de Clb.

De los 30 pacientes incluidos en el estudio del mantenimiento con Clb oral, se revisan los últimos controles de Clb sérica, hasta la Junio de 2012, en 8 de ellos no se alcanzan niveles de Clb superiores a 200pg/ml (26,6 %), en el resto 22 (73,3%) se mantuvieron niveles por encima de 200 pg/ml.

La Clb sérica media en los últimos controles de los pacientes incluidos en el estudio del mantenimiento ha sido de 335,06 con una desviación estándar de  $\pm 183,87$  (Rango 154-787) y una mediana de 274.

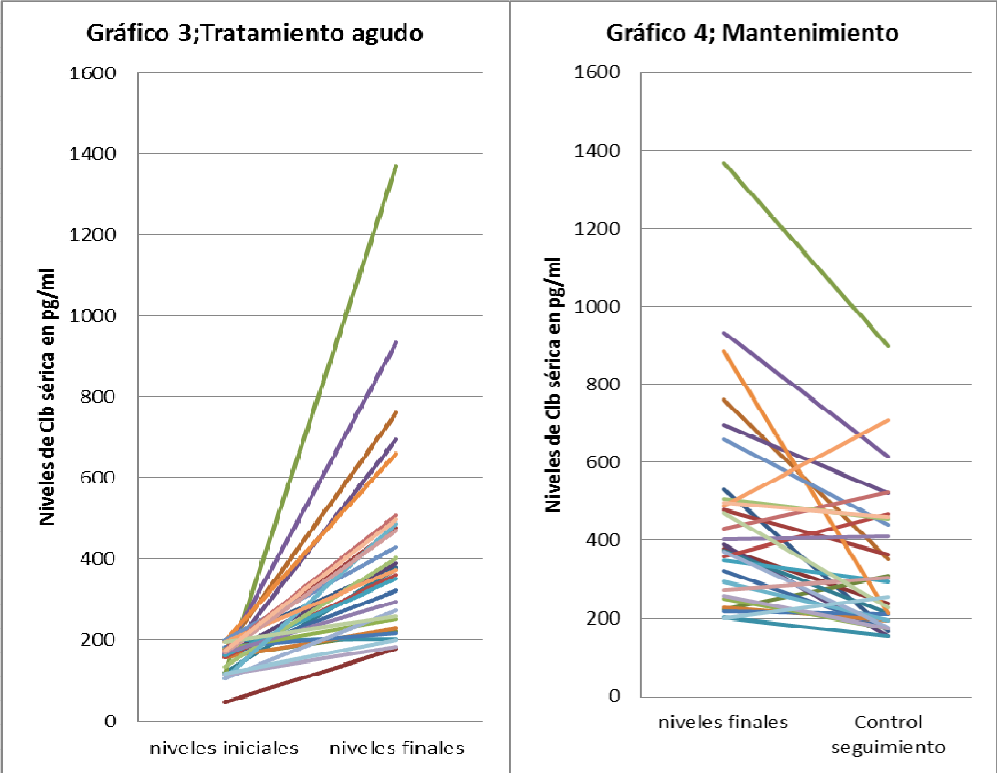
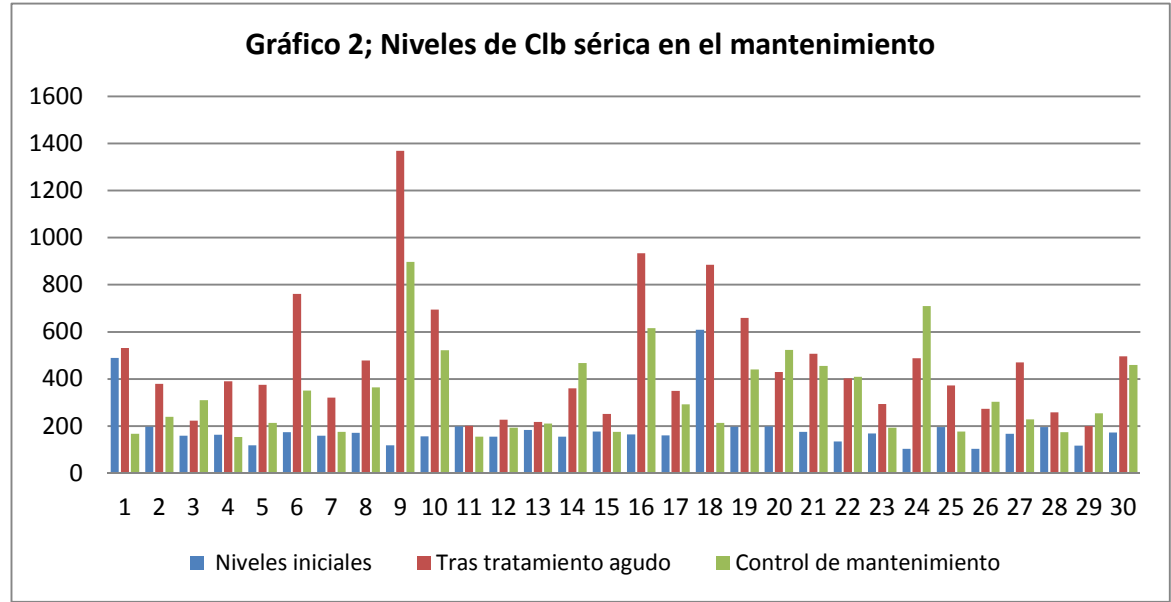
En 16 de los pacientes se ha mantenido una dosis de 1mg cada 24 horas, en forma de un comprimido de Benexol® cada 24 horas, en un paciente se mantuvo la pauta de 3mg cada 24 horas (tres comprimidos de Benexol® cada 24 horas).

En 8 de los pacientes se pauto 2mg a la semana, se administra de manera que 2 días de la semana deben tomar un comprimido de Benexol®. En un paciente se administraba 1mg (1

comprimido de Benexol © cada 48 horas) y en otro 1mg cada 24 horas durante 5 días a la semana (descansando dos días en una semana).

Sólo en un paciente se trató para el mantenimiento con Hidroxil© 0,5mg de Clb oral, cada 24 horas.

En 2 pacientes se recetó Optovite© 1mg en ampollas bebidas , una ampolla cada semana.



# DISCUSIÓN

La terapia habitual para el déficit de Clb en patologías que implican, una dificultad en su absorción, había sido clásicamente el tratamiento con Clb parenteral(15, 20). La eficacia en la administración de la Clb oral ha sido demostrada, en ensayos controlados, no solo consigue niveles normales de Clb en plasma, sino que también existe una evidencia en la respuesta hematológica y neurológica (17, 18).

Sin embargo, no existen artículos publicados, sobre el uso de Clb oral en el tratamiento de su déficit para pacientes con EC. Con nuestra experiencia en esta serie de casos, demostramos que otra vía de tratamiento es factible, tanto en el déficit inicial como probablemente en el mantenimiento.

## **Diagnóstico de déficit de Clb y Anemia.**

La anemia macrocítica es poco frecuente en los individuos afectados de EC, será la anemia ferropénica la que cobra mayor protagonismo (21, 22), posiblemente por esta confluencia de causas existan pocos casos de anemia macrocítica, por ello no debemos intuir el déficit de Clb por un aumento del VCM o por aparición de anemia macrocítica, si no que habrá que solicitar niveles séricos regularmente y monitorizarlos durante el tratamiento.

## **Compuestos farmacológicos utilizados y eficacia.**

Previamente (ver en “Material y métodos”), hemos comentado los distintos compuestos que están en el mercado.

Hemos utilizado compuestos que contienen múltiples vitaminas del complejo B y las dosis más altas de Clb, uno de los problemas que presenta el estudio, es la no financiación por parte del sistema público de salud de los preparados orales Benexol© e Hidroxil ©.

Por ello en algún caso en concreto se utilizó la formulación Optovite© por vía oral, única forma de Clb financiada, la presentación galénica de este compuesto es de ampollas, preparadas para vías intravascular e intramuscular, pudiendo también ser utilizadas por vía oral (23). Se presenta en cajas de 5 ampollas cada una, por lo tanto la dosis han sido de 1 ampolla diaria en el tratamiento agudo y una ampolla semanal en el mantenimiento.

En el tratamiento agudo 3 pacientes fueron tratados con Optovite©, 1 ampolla vía oral cada 24 horas, consiguiendo en 2 de ellos niveles Clb superiores a 200pg/ml.

En el mantenimiento 2 pacientes se mantuvieron con esta fórmula, pasando a una dosis oral semanal, alcanzando en uno de ellos niveles superiores a 200 pg/ml.

## **Dosificaciones planteadas y adherencia al tratamiento.**

Como hemos comentado, en nuestra experiencia el tratamiento ideal y que nosotros proponemos sería de 1mg de Clb oral al día al menos durante 3 meses, posteriormente parece que 2mg a la semana, repartidas en 2 tomas (2 días a la semana), serían suficientes para el tratamiento de mantenimiento de los niveles normales de Clb sérica.

La adherencia al tratamiento ha sido recogida de las historias de los pacientes, durante el tratamiento del déficit agudo sólo un se registró falta de adherencia al tratamiento en uno de los pacientes no alcanzando niveles por encima de los 200 pg/ml.

En el mantenimiento, fueron hasta 6 en los pacientes donde se registró mala adherencia al tratamiento, todos ellos presentaban niveles de Clb por debajo de 200 pg/ml, solo 2 pacientes que no reconocieron mala adherencia, no alcanzaron niveles de Clb por encima de 200pg/ml.

### **Ventajas de la vía oral.**

La vía oral ofrece ventajas evidentes en estos pacientes, en numerosas ocasiones polimedicados: evita la vías más incómodas para los pacientes IV o IM, lo que puede facilitar la adherencia al tratamiento, además ha demostrado ser más económica. En 2001, fue publicado un estudio que demostraba las ventajas económicas claras, sustituyendo el tratamiento parenteral de la Clb, en los pacientes ancianos con déficit (24).

En 2009, una revisión publicada en el *Drugs and therapeutic bulletin* en Reino Unido también demuestra la eficacia del tratamiento de Clb oral en pacientes ancianos(25).

Existen otros fármacos que como antibióticos y esteroides, que son administrados habitualmente por vía IM y que podría reevaluarse su probable eficacia utilizados por la vía oral, sobre todo en pacientes no ingresados. (26)

### **Relevancia de los resultados obtenidos.**

En el tratamiento agudo con un 93,3% de pacientes que alcanzan niveles séricos de Clb superiores a 200 pg/ml, parece que se demuestra la eficacia de la vía oral en nuestro grupo de pacientes estudiados, sin embargo el porcentaje disminuye en el mantenimiento con un 73,3%, parece que quizá habría que replantearse las dosificaciones utilizadas, añadido esto a una peor adherencia, sobre todo en los pacientes que no alcanzado niveles superiores a 200 pg/ml.

Como se puede evidenciar es necesario, sobre todo de cara al mantenimiento, futuros estudios para poder unificar pautas de tratamiento, mejorando los valores de mantenimiento y la adherencia al tratamiento.

# CONCLUSIÓN

Dada nuestra experiencia en la unidad de enfermedad inflamatoria intestinal, y con los datos aportados en este estudio descriptivo, parece que la vía oral en el tratamiento del déficit de Clb puede ser factible para reponer el déficit de Clb inicial y probablemente para el mantenimiento, tanto en enfermos con afectación o resección ileal, como aquellos con el ileón indemne.

Con nuevos estudios, y la aportación de mayor número de pacientes para confirmar nuestra hipótesis, desde nuestra unidad recomendamos que la Clb en forma oral debe de ser el tratamiento estándar para el déficit de Clb, también en pacientes con EC.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson DL. Lehninger principles of Biochemistry. 5th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2008.
2. Robert C. Vitamin B12 Deficiency. American Family Physician. 2003;67:979-86.
3. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2004;171(3):251-9. Epub 2004/08/04.
4. Rozman C. Farreras-Rozman. Medicina Interna. 17ª ed ed2012.
5. Berry N, Sagar R, Tripathi BM. Catatonia and other psychiatric symptoms with vitamin B12 deficiency. Acta psychiatrica Scandinavica. 2003;108(2):156-9. Epub 2003/06/26.
6. Di Minno MN, Tremoli E, Coppola A, Lupoli R, Di Minno G. Homocysteine and arterial thrombosis: Challenge and opportunity. Thrombosis and haemostasis. 2010;103(5):942-61. Epub 2010/03/31.
7. Friso S, Choi SW. The potential cocarcinogenic effect of vitamin B12 deficiency. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC. 2005;43(10):1158-63. Epub 2005/10/04.
8. Lindgren A, Swolin B, Nilsson O, Johansson KW, Kilander AF. Serum methylmalonic acid and total homocysteine in patients with suspected cobalamin deficiency: a clinical study based on gastrointestinal histopathological findings. American journal of hematology. 1997;56(4):230-8. Epub 1997/12/12.
9. Fedosov SN. Metabolic signs of vitamin B(12) deficiency in humans: computational model and its implications for diagnostics. Metabolism: clinical and experimental. 2010;59(8):1124-38. Epub 2010/01/07.
10. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. The American journal of clinical nutrition. 2011;94(1):348S-58S. Epub 2011/05/20.
11. Esser D, Cornillie F, Diamond RH, Spiegel RJ. On the updated ECCO consensus guidelines for medical management of Crohn's disease. Journal of Crohn's & colitis. 2011;5(2):165-6. Epub 2011/04/02.
12. Fernandez-Banares F, Monzon H, Forne M. A short review of malabsorption and anemia. World journal of gastroenterology : WJG. 2009;15(37):4644-52. Epub 2009/09/30.
13. Headstrom PD, Rulyak SJ, Lee SD. Prevalence of and risk factors for vitamin B(12) deficiency in patients with Crohn's disease. Inflammatory bowel diseases. 2008;14(2):217-23. Epub 2007/09/22.
14. Behrend C, Jeppesen PB, Mortensen PB. Vitamin B12 absorption after ileorectal anastomosis for Crohn's disease: effect of ileal resection and time span after surgery. European journal of gastroenterology & hepatology. 1995;7(5):397-400. Epub 1995/05/01.
15. Brunton L. Good and Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics. 12 ed. New York: McGraw-Hill; 2011 2011.
16. Waife SO, Jansen CJ, Jr., Crabtree RE, Grinnan EL, Fouts PJ. Oral vitamin B12 without intrinsic factor in the treatment of pernicious anemia. Annals of internal medicine. 1963;58:810-7. Epub 1963/05/01.
17. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. Family practice. 2006;23(3):279-85. Epub 2006/04/06.
18. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2005(3):CD004655. Epub 2005/07/22.

19. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(11-12):1507-23. Epub 2007/01/09.
20. Andres E, Federici L, Affenberger S, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J, et al. B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia. *The Journal of family practice.* 2007;56(7):537-42. Epub 2007/07/04.
21. Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and digestive diseases: an update for the clinician. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2009;15(37):4615-6. Epub 2009/09/30.
22. Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2009;15(37):4659-65. Epub 2009/09/30.
23. Ficha técnica OPTOVITE®. LABORATORIOS NORMON, SA. Revisión Diciembre 2003.
24. van Walraven C, Austin P, Naylor CD. Vitamin B12 injections versus oral supplements. How much money could be saved by switching from injections to pills? *Canadian family physician Medecin de famille canadien.* 2001;47:79-86. Epub 2001/02/24.
25. Oral or intramuscular vitamin B12? *Drug and therapeutics bulletin.* 2009;47(2):19-21. Epub 2009/02/06.
26. Shatsky M. Evidence for the use of intramuscular injections in outpatient practice. *Am Fam Physician.* 2009;79(4):297-300. Epub 2009/02/25.